

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
11. Jg. 1973, S. 346—356

Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland

Vergleich mit Bestimmungen vor zehn Jahren

Von A. GRIEBSCHE und N. ZÖLLNER

Aus der Medizinischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Seitz) der Universität München

(Eingegangen am 21. Juli 1972/6. April 1973)

Der durchschnittliche Harnsäure-Plasmaspiegel eines Normalkollektivs beträgt heute für Männer 6,00 mg/100 ml (357 $\mu\text{mol/l}$) und ist damit gegenüber 1962 um 24% gestiegen. Damals war ein — vor allem hinsichtlich Alter und Gewicht weitgehend ähnliches — Kollektiv von Blutspendern ebenfalls mittels enzymatischer Bestimmung untersucht worden. Der Mittelwert für Frauen beträgt heute 4,35 mg/100 ml (259 $\mu\text{mol/l}$) und ist nur unwesentlich (+ 7,4%) höher als vor zehn Jahren.

Körpergewicht, gewisse Berufsgruppen sowie bei Frauen das Alter zeigen eine — wenn auch statistisch nicht in jedem Fall zu sichernde — Beziehung zur Höhe des Harnsäurespiegels, während Berufsgruppen mit unterschiedlichem sozialen Status und das Wohngebiet keinen solchen Zusammenhang erkennen lassen.

Hormonelle Faktoren wirken harnsäuresenkend, weshalb in der Gravidität und bei Frauen unter Ovulationshemmern niedrigere, in der Menopause höhere Harnsäure-Plasmaspiegel als beim Durchschnitt aller menstruierenden Frauen gefunden werden.

Von den Angehörigen der verschiedenen Blutgruppen des ABO-Systems weisen die der Gruppe A die niedrigsten, jene der Gruppe AB die höchsten Harnsäurespiegel auf; der Unterschied ist nur bei Frauen signifikant.

Geänderte Ernährungsgewohnheiten, insbesondere der fast 20% höhere Fleischverbrauch dürften die wahrscheinlichsten Ursachen für den Anstieg der Plasmaharnsäure im letzten Jahrzehnt bei den Männern sein. Dafür spricht, daß der theoretische, aufgrund der vermehrten Purinzufuhr errechnete Anstieg der Harnsäurespiegel genauso hoch wie der gefundene liegt.

Bei der Abgrenzung der Hyperurikämie wird angesichts klinischer Erfahrungen empfohlen, Männer mit Harnsäurespiegeln oberhalb des Grenzwertes von 6,5 mg/100 ml zu kontrollieren, solche mit Spiegeln über 7,00 mg/100 ml (417 $\mu\text{mol/l}$) regelmäßig zu überwachen.

Normal values of plasma uric acid in South Germany. Comparison with determinations made ten years ago

The present average plasma uric acid concentration of a normal collective is 6.00 mg/ml (357 $\mu\text{mol/l}$) for men. This value is 24% higher than in 1962, when a blood donor collective of similar age and weight was investigated with the aid of the same enzyme method for uric acid. The present average value for women is 4.35 mg/100 ml (259 $\mu\text{mol/l}$), which is only slightly higher (+ 7.4%) than the value of ten years ago.

The concentrations of plasma uric acid is related to the body weight and occupation, and it is also related to age in women, although these relationships cannot always be statistically verified. On the other hand, the plasma uric acid shows no correlation with the social status of occupations, or with the residential area.

Hormonal factors cause a decrease in plasma uric acid, so that, compared with the average for all menstruating women, concentrations are lower during pregnancy and in women taking inhibitors of ovulation, and higher during the menopause.

In members of the ABO blood group system, those of group A show the lowest, while those of group AB show the highest uric acid concentrations; these differences are only significant in women.

The most likely cause of the increase in plasma uric acid in men in the last ten years is a change of dietary habits, especially the almost 20% increase in the consumption of meat. This is supported by the finding that the theoretical increase calculated from the increased intake of purines agrees with the observed increase.

In the light of clinical experience, plasma uric acid concentrations above the limit of 6.5 mg/100 ml in men should be checked as suspect hyperuricaemia, and men with values above 7.00 mg/100 ml (417 $\mu\text{mol/l}$) should always be put under observation.

Wir haben vor zehn Jahren in dieser Zeitschrift die ersten enzymatisch bestimmten Normalwerte für die Plasmaharnsäure in Deutschland mitgeteilt (1). Der Mittelwert lag bei den Männern damals bei 4,86 mg/100 ml; 95% der Werte ($\bar{x} \pm 2s$) lagen zwischen 2,22 und 7,50 mg/100 ml.

Im Vergleich zu diesem Normalbereich fielen im allgemeinen Krankengut der Medizinischen Poliklinik München inzwischen zunehmend häufig erhöhte Plasmaharnsäurewerte auf. Bei 20—25% junger gesunder Versuchspersonen stellten wir (2—5) Harnsäure-Plasmaspiegel über 6,5 mg/100 ml fest. Bei unserer ersten Untersuchung hatten wir nur bei 8% der Männer und 4% der Frauen Harnsäure-Plasmaspiegel über 6,5 mg/100 ml (387 $\mu\text{mol/l}$) gefunden.

Daher haben wir an einem vergleichbaren Kollektiv von Blutspendern mit der gleichen Methode (1) im gleichen Labor Mittelwerte und Streubreiten für die Verteilung der Harnsäure-Plasmaspiegel in Süddeutschland erneut festgestellt, um sie mit den zehn Jahre früher erhobenen Werten zu vergleichen.

Material und Methodik

Wir bestimmten vom Frühjahr bis zum Sommer 1971 bei insgesamt 1024 Personen die Harnsäure-Plasmaspiegel und zwar von 999 Gelegenheitsblutspendern¹⁾ und 25 Graviden. Von den Spendern waren 662 Männer und 337 Frauen. Wiederholte Be-

¹⁾ Wir danken dem Leiter der Blutbank Rasch, München, Herrn Dr. med. habil. LUDWIG RASCH und seinen Mitarbeitern für die Unterstützung.

stimmung bei der gleichen Person war durch Erfassung der Identifikationsnummer der Blutbank ausgeschlossen.

Bei der Auswahl der Spender wurde darauf geachtet, daß innerhalb eines Zeitraums vom 18.—63. Lebensjahr möglichst alle Altersgruppen (jeweils 5 Jahre) ausreichend vertreten waren. Bis zum 50. Lebensjahr entfielen auf jede Altersgruppe je etwa 40 Männer und 20 Frauen oder rund 6% des Kollektivs. So wurde eine Altersverteilung erreicht, die näherungsweise jener der Münchner Bevölkerung entspricht (Abb. 1).

Es wurden Blutproben deutscher Staatsangehöriger untersucht. Proben von Personen mit Tuberkulose, Lues, Gonorrhoe und Hepatitis in der Vorgeschichte sowie von Spendern, die in den letzten vier Wochen eine „schwere Erkrankung“ überstanden hatten, wurden — wie allgemein für Blutspenden — ausgeschlossen. Der Hämoglobingehalt im Vollblut mußte 130 g/l (1,91 mmol/l) oder darüber betragen. Schließlich wurden Blutproben von Spendern nicht verwertet, die Medikamente einnahmen, welche den Harnsäurespiegel verändern können. Weitere Ausleseprinzipien wurden nicht angewendet.

Im Einzelnen haben wir folgende Angaben registriert:

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| 1. Identifikations-Nr. | 7. Wohnort |
| 2. Geschlecht | 8. Blutgruppe (ABO-System) |
| 3. Geburtsdatum | 9a. Menopause |
| 4. Größe | 9b. Ovulationshemmer |
| 5. Körpergewicht | 10. Gravidität |
| 6. Beruf | |

Die Entnahme der Proben erfolgte über den Tag verteilt (8.00 bis 12.00 und 14.00—19.00 Uhr) am nicht nüchternen Patienten. Die Harnsäure wurde im Plasma enzymatisch nach PRAETORIUS und POULSEN (6) in der Modifikation nach ZÖLLNER (1) bestimmt. Es wurde Uricase Löwens (Löwens Kemiske Fabrik, Ballerup/Dänemark) verwendet. Bei den Ampullen der Charge Nr. 70104 ergaben sich — nach Verdünnung wie im Ansatz — durchschnittliche Eigenextinktionen ($E_{293 \text{ nm}}$) von 0,006—0,008, bei den Chargen von LOT A 16 A solche von 0,010—0,015.

Von allen Plasmaproben ($n = 1024$) wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Der technische Fehler wurde für 100 willkürlich herausgegriffene Doppelbestimmungen (x_1 u. x_2) errechnet als

$$\sqrt{\frac{\sum (x_1 - x_2)^2}{2n}} = \pm 0,158 \text{ (mg/100 ml) bzw. } 9,4 \text{ (}\mu\text{mol/l)}.$$

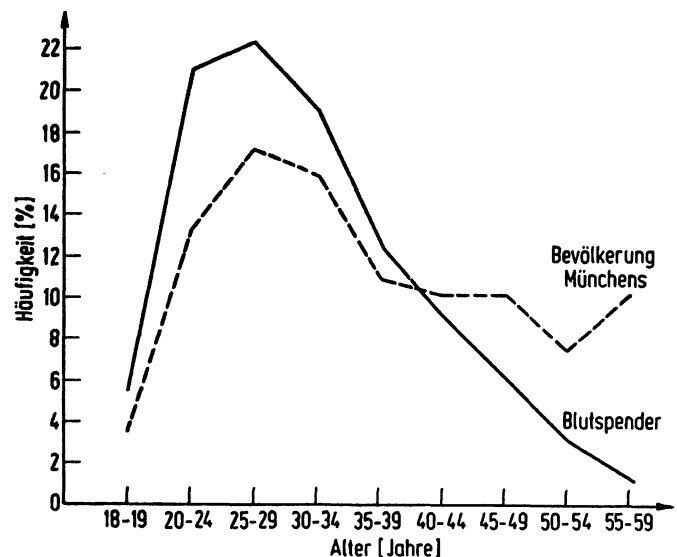


Abb. 1

Altersverteilung eines Kollektivs von 999 Blutspendern und der Bevölkerung Münchens. Ordinate: Häufigkeit in Prozent. Abszisse: Altersklassen von je 5 Jahren. Nach Auskunft des Bayrischen Statistischen Landesamtes

MIKKELSEN (7) gibt für die Tecumseh-Studie an rund 6000 Personen einen technischen Fehler von 0,18 mg/100 ml an.

Als Kontrollen wurden sowohl eingewogene Harnsäure als auch Seronorm der Firma Nyegaard, Oslo mit einem enzymatisch bestimmten Harnsäurewert von 6,40 mg/100 ml (381 $\mu\text{mol/l}$) verwendet, für das fünf skandinavische Referenz-Laboratorien eine Abweichung (bei enzymatischer Bestimmung) von 6,10—6,60 mg/100 ml (363—393 $\mu\text{mol/l}$) angeben; das entspricht einer Abweichung von $\pm 0,20$ bis 0,30 mg/100 ml (12—18 $\mu\text{mol/l}$), die von uns nie überschritten wurde.

Die Harnsäure wurde meist 1/2 bis 3 h nach der Probenentnahme bestimmt, längstens aber 5—7 h danach. Das Plasma von 60 Spendern mußte aus technischen Gründen bis zur Bestimmung tiefgefroren werden; die Verringerung der Plasmaharnsäure, welche sich dabei ergeben kann, beträgt nach Vergleichen von MIKKELSEN (7) nicht mehr als 0,2 mg/100 ml (12 $\mu\text{mol/l}$).

Tab. 1

Häufigkeit von Werten für die Plasmaharnsäure 1971 in Klassen von 0,5 mg/100 ml bzw. 30 $\mu\text{mol/l}$ bei 662 Männern und 337 Frauen. Absolutwerte und Werte in Prozent sowie Summe der Prozente des jeweiligen Kollektivs (vgl. Abb. 4 und Text)

Harnsäure-Klasse (mg/100 ml) ($\mu\text{mol/l}$)		Männer			Frauen		
		Anzahl	Prozent	Summe der Prozente	Anzahl	Prozent	Summe der Prozente
2,0—2,45	119—146	3	0,45	0,45	7	2,1	2,1
2,5—2,95	149—175	4	0,6	1,05	19	5,6	7,7
3,0—3,45	178—205	5	0,75	1,8	49	14,5	21,1
3,5—3,95	208—235	13	2,0	3,8	66	19,6	41,0
4,0—4,45	238—265	42	6,3	10,1	65	19,3	60,5
4,5—4,95	268—294	65	9,8	20,0	52	15,4	76,0
5,0—5,45	297—324	93	14,3	34,0	33	9,8	86,5
5,6—5,95	327—354	115	17,4	51,4	18	5,5	91,0
6,0—6,45	357—384	108	16,2	57,5	13	3,9	94,9
6,5—6,95	387—413	79	11,9	79,5	5	1,6	96,4
7,0—7,45	416—443	50	7,5	87,0	7	2,1	98,5
7,5—7,95	446—473	37	5,6	92,5	1	0,3	99,7
8,0—8,45	476—502	27	4,1	96,5	1	0,3	100,0
8,5—8,95	506—532	11	1,7	98,5			
9,0—9,45	535—562	5	0,75	99,2			
9,5—9,95	565—592	2	0,3	99,5			
10,0—10,4	595—619	2	0,3	99,8			
10,5—10,95	625—651	0	—	99,8			
11,0—11,4	654—678	0	—	99,8			
11,5—11,9	684—707	0	—	99,8			
12,0—12,45	713—741	1	0,35	100,0			
Summe		662	100,0	100,0	337	100,0	100,0

Die Werte der Harnsäure-Plasmaspiegel der 24 graviden Frauen, welche den Blutspendedienst zur Rhesus-Diagnostik aufgesucht hatten, wurden bei der weiteren Auswertung — wenn nicht ausdrücklich angegeben — nicht berücksichtigt.

Ergebnisse

Normalwerte

Einen Überblick über die gefundenen Harnsäure-Plasmaspiegel, aufgeschlüsselt in Klassen zu je 0,5 mg/100 ml (30 μ mol/l) zeigt Tabelle 1.

Dieses Ergebnis ist in den Abbildungen 2 und 3 graphisch aufgetragen und mit einer an den Durchschnittswert angepaßten Normalverteilung verglichen.

Es ergibt sich für Männer ($n = 662$) ein Mittelwert von $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml (357 ± 73 μ mol/l) ($\bar{x} \pm s$) bzw. für den 2 s-Bereich (95,5% der Werte) Grenzen von 3,56–8,44 mg/100 ml (212–502 μ mol/l).

Der Mittelwert für Frauen ($n=337$) beträgt $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml (259 ± 63 μ mol/l) ($\bar{x} \pm s$) mit einem 2 s-Bereich von 2,23–6,47 mg/100 ml (133–385 μ mol/l).

Der mittlere Fehler ($s_{\bar{x}} = s/\sqrt{n}$) ergibt sich daraus für Männer zu $\pm 0,0474$ mg/100 ml (2,8 μ mol/l) und für Frauen zu $\pm 0,0577$ mg/100 ml ($\pm 3,4$ μ mol/l).

Ordnet man die gefundenen Werte in einer Summenkurve (Abb. 4) an, so ergibt sich bei Abgrenzung eines Normalbereichs unter Ausschluß der jeweils extremen 5% (in Klammern Werte für 2,5%) ein Bereich für

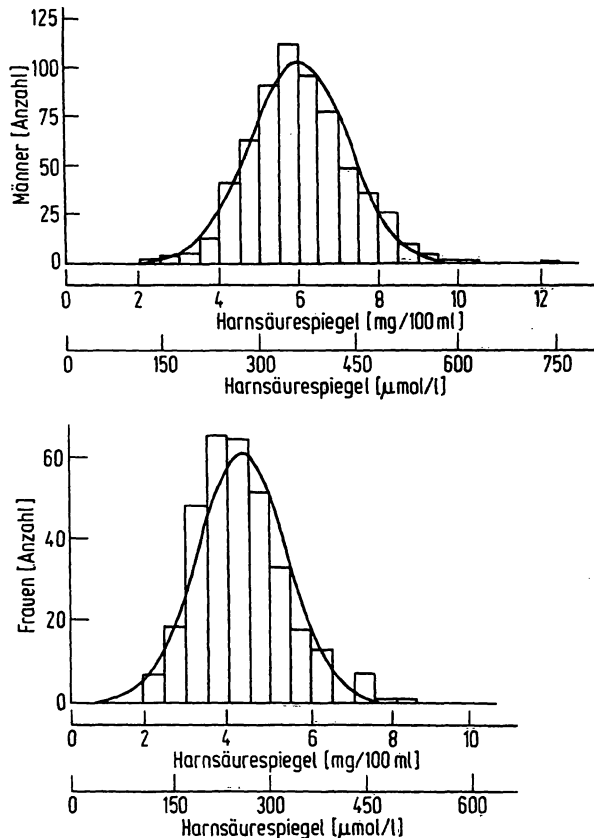


Abb. 2

Häufigkeitsverteilung der Harnsäure-Plasmaspiegel bei 662 Männern (oben) und 337 Frauen (unten) im Vergleich zu einer an den Mittelwert angepaßten Normalverteilung. Ordinate: Anzahl (absolut), Abszisse: Harnsäure-Plasmaspiegel in mg/100 ml und μ mol/l. Der Maßstab der Ordinate bei Frauen gegenüber Männern vergrößert

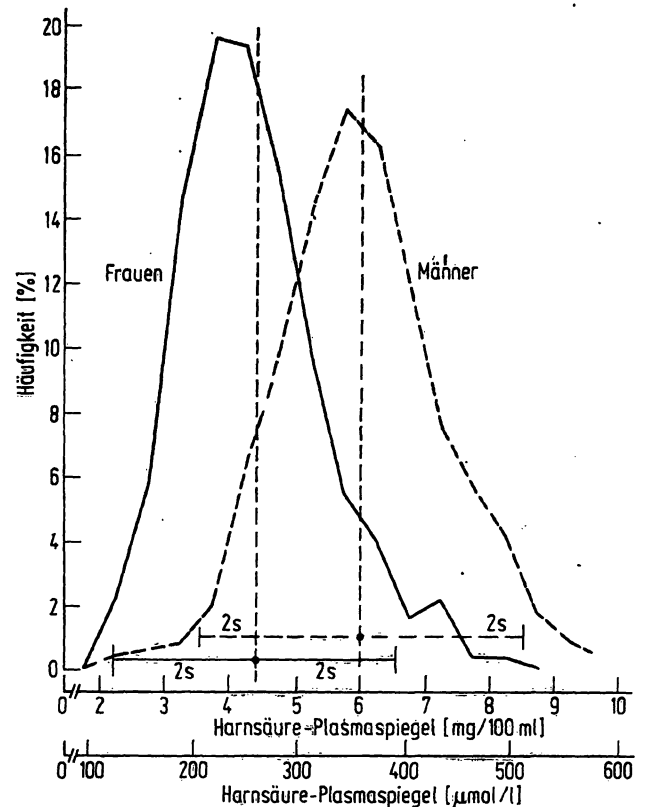


Abb. 3

Relative Häufigkeitsverteilung der Harnsäure-Plasmaspiegel 1971 bei Männern und Frauen in Prozent der jeweiligen Gesamtzahl und Mittelwert (gestrichelt)

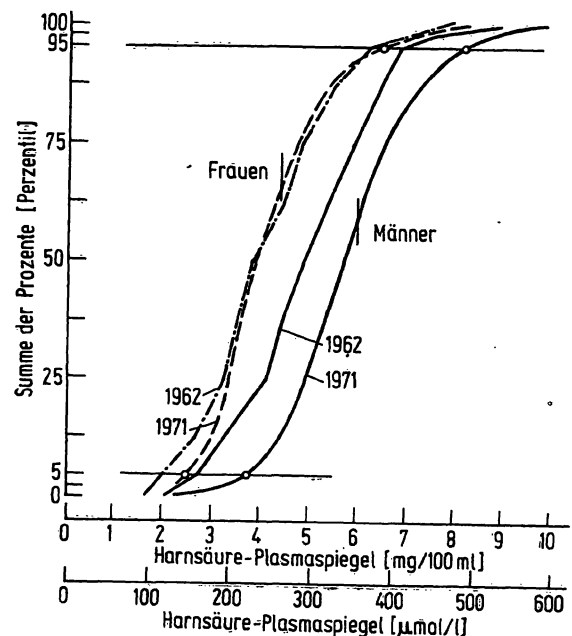


Abb. 4

Anordnung der gefundenen Harnsäure-Plasmaspiegel nach Perzentilen in einer Summen-Prozent-Kurve entsprechend den in Tab. 1 angegebenen Werten für Männer (durchgezogene Linien) und Frauen (gestrichelt) im Vergleich zur Summen-Prozent-Kurve von 1962 (1). Geht man vom Schnittpunkt (••) der 5% Linie bzw. der 95%-Linie mit der Summenkurve auf die Abszisse, so ergibt sich ein oberer und unterer Grenzwert (vgl. Text). Die beiden senkrechten Linien geben den Mittelwert für die Werte von 1971 an

Männer: 3,85–8,10 (3,45–8,60) mg/100 ml oder von 229–482 (205–511) μ mol/l

Frauen: 2,50–6,50 (2,25–7,10) mg/100 ml oder von 149–387 (134–422) μ mol/l

Tab. 2

Vergleich von Körpergewicht in Gewichtsklassen zu 5 kg und Harnsäure-Plasmaspiegel in mg/100 ml bzw. $\mu\text{mol/l}$. — Die Gewichtsklassen umfassen die Werte in einem Bereich von $\pm 2,5$ kg um den jeweiligen Medianwert; z. B. die 70 kg-Klasse umfaßt Werte von $70 \pm 2,5$ kg oder von 67,51 bis 72,50 kg

Körpergewicht (5-kg-Klassen)	n	Männer				n	Frauen			
		\bar{x} (mg/100 ml)	$\pm s$	\bar{x} ($\mu\text{mol/l}$)	$\pm s$		\bar{x} (mg/100 ml)	$\pm s$	\bar{x} ($\mu\text{mol/l}$)	$\pm s$
45	—	—	—	—	—	3	4,27	1,17	254,0	69,6
50	—	—	—	—	—	26	3,89	0,98	231,4	58,3
55	4	6,37	—	378,9	—	52	4,20	1,30	249,8	77,3
60	41	5,53	1,25	328,9	74,4	81	4,05	0,89	240,9	52,9
65	93	5,82	1,22	346,2	72,6	65	4,38	0,91	260,5	54,1
70	123	5,85	1,32	348,0	78,5	40	4,56	0,97	271,1	57,7
75	130	5,75	1,25	342,0	74,4	21	4,32	1,12	257,0	66,6
80	103	6,06	1,27	360,4	75,5	14	4,56	1,32	271,2	78,5
85	65	6,35	1,15	377,7	68,4	16	4,92	0,75	292,6	44,6
90	48	6,34	1,33	377,1	79,1	7	5,42	—	322,4	—
95	27	6,53	1,03	388,4	61,3	5	4,80	—	285,5	—
100	11	7,22	2,33	429,4	138,6	4	5,95	—	253,9	—
105	2	7,22	—	429,4	—	—	—	—	—	—
110	5	6,25	—	371,8	—	—	—	—	—	—
115	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ohne Gew.-ang.	9	—	—	—	—	3	—	—	—	—
Summe	622	—	—	—	—	337	—	—	—	—

Bei der graphischen Darstellung nach Häufigkeit (Abb. 2 u. 3) liegt bei beiden Geschlechtern die Klasse mit den am häufigsten gefundenen Werten links vom (algebraischen) Mittelwert; die Kurve ist also schief. An der Basis findet sich im Bereich der höheren Werte ein Exzeß, in dem sich eine zweite Population verbergen dürfte.

Beziehungen zwischen Plasmaharnsäure und Körpergewicht

Angeordnet nach Gewichtsklassen (abgestuft zu je 5 kg) weisen Männer und Frauen eine mit dem Gewicht zunehmende Höhe der Harnsäure-Plasmaspiegel auf (Tab. 2). Für die Beziehung zwischen Harnsäure-Plasmaspiegel und Gewicht lassen sich Regressionen errechnen, für Männer beispielsweise die folgende:

$$Y = 4,60 + 0,020 x_a \text{ (mg/100 ml)}$$

wobei x_a das Gewicht in kg, Y den Harnsäureplasmaspiegel in mg/100 ml bedeutet.

Das Übergewicht läßt sich in Prozenten eines Normalgewichts berechnen. Als Normalgewicht haben wir die obere Grenze ($\bar{x} + s$) des Bereichs des Idealgewichts für Personen von 25 Jahren und älter in Hauskleidern bei mittelschwerem Körperbau nach Angaben der Metropolitan Life Insurance Company in den Geigy-Tabellen (8) angenommen. Dabei ergibt sich für 210 normal- und übergewichtige Männer zum Beispiel folgende Beziehung:

$$Y = 6,14 + 0,01 x_r \text{ (mg/100 ml)}$$

wenn x_r das Übergewicht in Prozenten des Normalgewichts und Y den Harnsäure-Plasmaspiegel in mg/100 ml darstellt. Die Regression ist nicht steil, die Korrelation ($r = 0,5$) nicht straff. Bei Frauen ($n = 210$) ist das Steigungsmaß ($b_{yx} = 0,022$) größer, die Korrelation ($r = 0,8$) straffer. Eine Überprüfung mittels Prüfquotienten (t) ergab, daß sowohl die Beziehung Körpergewicht wie Übergewicht zu Harnsäureplasmaspiegel bei

Männern und Frauen nicht signifikant ist ($p \geq 0,15$ bis $\geq 0,40$).

Altersverteilung

Bei Frauen finden sich gegenüber dem Mittelwert aller Frauen von 4,35 mg/100 ml ($259 \mu\text{mol/l}$) in den sich überschneidenden Altersklassen von 46–55 Jahren Werte von 4,75 mg/100 ml ($283 \mu\text{mol/l}$) und von 51 bis 60 Jahren von 5,19 mg/100 ml ($309 \mu\text{mol/l}$) (Abb. 5). Bei Männern ergibt ein Vergleich der hundert jüngsten (Mittelwert 6,04 mg/100 ml ($358 \mu\text{mol/l}$)) mit den hundert ältesten Männern ($\bar{x} = 5,96$ mg/100 ml ($354,5 \mu\text{mol/l}$)) keinen signifikanten Unterschied ($p \geq 0,45$). Die Höhe des Harnsäurespiegels ist also, abgesehen von Frauen in der Menopause, nicht vom Alter abhängig.

Berufsgruppen

Bei den männlichen Berufen wurden zunächst die der Lebensmittelbranche gesondert betrachtet (Tab. 3). Es

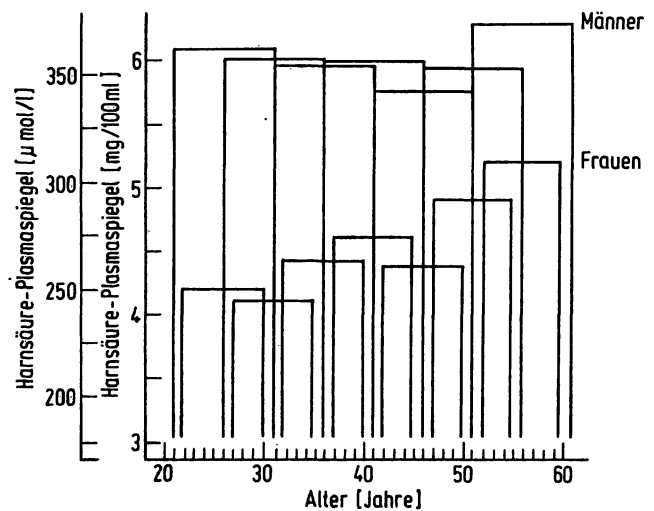


Abb. 5

Verteilung der Harnsäure-Plasmaspiegel auf sich überlappende Altersklassen von je 10 Jahren bei beiden Geschlechtern. Bei Frauen liegen die Spiegel nach dem 45. Lebensjahr höher

Tab. 3

Durchschnittlicher Harnsäurespiegel bei verschiedenen Berufsgruppen der Lebensmittelbranche; Bäcker und Köche weisen signifikant ($p \leq 0,0005$) höhere Werte auf als das übrige Kollektiv

Beruf	n	Harnsäure-Plasmaspiegel (mg/100 ml) ($\mu\text{mol/l}$)	Gewicht (kg)
Köche	11	7,21	429
Bäcker	15	6,80	404
Metzger	6	6,10	363
Alle Männer	662	6,00	357
			75,0

fiel auf, daß Bäcker und Köche mit Werten von im Mittel 7,00 mg/100 ml ($416 \mu\text{mol/l}$) an der oberen Grenze des s-Bereichs der Männer liegen; dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,0005$). Auch bei Berufskraftfahrern (C) fanden sich signifikant höhere, bei Personen mit leichter Arbeit (D) signifikant niedrigere Harnsäure-Plasmaspiegel (Tab. 4).

Ähnliche Betrachtungen bei Frauen ergaben keine nennenswerten Unterschiede zwischen den einzelnen Berufsgruppen, die wie bei Männern gegliedert sind, jedoch anstelle der Gruppen C und E die Gruppe „Hausfrauen“ aufweisen. Hier fällt der geringe Anteil an Personen mit Harnsäurespiegeln über 6,00 mg/100 ml ($357 \mu\text{mol/l}$) in der Gruppe der Schülerinnen (0%) und Studentinnen (1,8%) auf.

Einfluß des Wohngebietes

Die durchschnittlichen Harnsäureplasmaspiegel von Großstadtbewohnern, von Bewohnern von Kreisstädten und denen aller übrigen, kleineren Orte lassen keinen Unterschied erkennen (Tab. 5).

Beziehungen zu den Blutgruppen (ABO-System)

Die Verteilung der Blutspender auf die einzelnen Blutgruppen und die durchschnittlichen Harnsäure-Plasmaspiegel der Gruppen sind in Tabelle 6 wiedergegeben. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen waren nicht signifikant mit Ausnahme einer Differenz bei Frauen zwischen den Spiegeln der Blutgruppe A ($4,28 \text{ mg/100 ml}$ bzw. $250 \mu\text{mol/l}$) gegenüber der Blutgruppe AB ($4,83 \text{ mg/100 ml}$ bzw. $282,5 \mu\text{mol/l}$), die sich statistisch sichern ließ ($c = 0,5$; $t = 2,53$; $0,01 > p > 0,005$).

Menopause, Gravidität und Ovulationshemmer

Bei 33 Frauen in der Menopause war der Harnsäure-Plasmaspiegel mit $4,75 \pm 0,77 \text{ mg/100 ml}$ ($560 \pm 60,5 \mu\text{mol/l}$) um $0,40 \text{ mg/100 ml}$ ($24 \mu\text{mol/l}$) höher als der aller Frauen vor der Menopause ohne Ovulationshemmer ($\bar{x} = 4,35 \text{ mg/100 ml}$ ($254 \mu\text{mol/l}$)); der Unterschied war allerdings nicht hoch signifikant ($0,10 > p > 0,05$).

25 Schwangere wiesen mit Spiegeln von $3,80 \pm 1,08 \text{ mg/100 ml}$ ($222 \pm 85 \mu\text{mol/l}$) um $0,55 \text{ mg/100 ml}$ ($33 \mu\text{mol/l}$) niedrigere Werte auf als alle Frauen vor der Menopause ohne Ovulationshemmer, der Unterschied war wegen der geringen Zahl nicht zu sichern ($0,475 > p > 0,45$).

Bei 121 Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, lag der durchschnittliche Spiegel mit $4,12 \pm 0,98 \text{ mg/100 ml}$ ($326 \pm 57 \mu\text{mol/l}$) um $0,23 \text{ mg/100 ml}$ ($14 \mu\text{mol/l}$) niedriger als das oben erwähnte Vergleichskollektiv, wobei dieser Unterschied als signifikant gesichert werden konnte ($c = 1,779$; $0,005 > p > 0,025$).

Tab. 4

Harnsäurespiegel bei Berufsgruppen mit unterschiedlich schwerer Arbeit bei Männern; die Werte für Berufskraftfahrer (C) liegen signifikant ($p \leq 0,0005$) höher, die von Berufen mit leichter Arbeit, wie Angestellte und Beamte (D) signifikant niedriger ($0,025 > p > 0,0125$) als die des jeweiligen restlichen Kollektivs. Die p-Werte der letzten Spalte geben die Signifikanz d. Unterschieds an

Berufsgruppe bzw. Tätigkeitsmerkmale	Anzahl	Harnsäure-Plasmaspiegel (mg/100 ml) ($\mu\text{mol/l}$)	Gewicht (kg)	Personen mit Harnsäurespiegeln über 7,0 mg/100 ml %	p (Signifikanz des Unterschiedes für Harnsäure-Spiegel)
A Lebensmittelbranche und Kellner	43	6,55	390	76,94	30
A ₁ Bäcker und Köche	26	6,97	415	72,05	—
A ₂ Metzger und Kellner	17	5,93	353	80,18	—
B Schwere körperliche Arbeit	214	5,80	345	73,50	17,2
C Berufskraftfahrer	29	6,45	384	79,5	30
D leichte körperliche Arbeit	197	5,95	354	75,0	20
E Soldaten	109	6,12	364	78,0	23,8
F Schüler und Studenten	66	5,77	343	76,0	7,5

Tab. 5

Einfluß des Wohngebietes: Bewohner von Kreisstädten und aller übrigen Orte des Großraums München weisen Harnsäurespiegel in gleicher Höhe auf wie die Großstädter

Gruppe	n	Männer		Frauen	
		Harnsäure im Plasma $\bar{x} \pm s$ (mg/100 ml)	Harnsäure im Plasma $\bar{x} \pm s$ ($\mu\text{mol/l}$)	Harnsäure im Plasma $\bar{x} \pm s$ (mg/100 ml)	Harnsäure im Plasma $\bar{x} \pm s$ ($\mu\text{mol/l}$)
Großstadt	463	$6,00 \pm 1,2$	$356,9 \pm 71,4$	$4,35 \pm 1,00$	$258,7 \pm 59,5$
Kreisstadt	106	$5,99 \pm 1,4$	$356,3 \pm 83,3$	$4,12 \pm 1,00$	$245,1 \pm 59,5$
Alle übrigen Orte	93	$6,05 \pm 1,3$	$359,9 \pm 77,3$	$4,43 \pm 0,70$	$263,5 \pm 41,6$

Tab. 6

Harnsäure-Spiegel bei Angehörigen verschiedener Blutgruppen des ABO-Systems. Die Werte bei Angehörigen der Blutgruppe A liegen niedriger als die des übrigen Kollektivs; der Unterschied ist nur bei Frauen gegenüber der Blutgruppe AB signifikant ($0,01 > p > 0,005$)

Blutgruppe	Geschlecht	n	%	Harnsäure-Plasmaspiegel	
				(mg/100 ml)	($\mu\text{mol/l}$)
A	♂	249	43,0	$5,95 \pm 1,12$	$353,9 \pm 66,6$
	♀	134	44,6	$4,28 \pm 0,98$	$254,6 \pm 58,3$
B	♂	66	11,8	$6,04 \pm 1,42$	$359,3 \pm 84,5$
	♀	38	12,8	$4,47 \pm 0,65$	$265,9 \pm 38,7$
AB	♂	22	3,7	$6,08 \pm 1,47$	$361,6 \pm 87,4$
	♀	18	6,1	$4,83 \pm 0,31$	$287,3 \pm 18,4$
O	♂	244	41,2	$6,07 \pm 1,32$	$361,0 \pm 78,5$
	♀	112	36,5	$4,29 \pm 0,30$	$255,2 \pm 17,4$

Diskussion

Vergleich mit enzymatisch bestimmten Harnsäure-Plasmaspiegeln

Wie unsere Normalwerte der Plasmaharnsäure vor zehn Jahren sind auch die hier vorgelegten Harnsäure-Plasmaspiegel enzymatisch bestimmt und dementsprechend spezifisch. Dadurch sind sie mit den früher erhobenen Befunden strikt vergleichbar, ebenso wie mit den Daten aller anderer Untersucher, welche die Uricase-Methode anwendeten (MIKKELSEN et al. (7), DUNN et al. (9), DECKER et al. (10), POPERT & HEWITT (11), GRAYZEL, LIDDLE & SEEGMILLER (12), GJORUP et al. (13), PRAETORIUS (14) und vielen anderen).

Die durchschnittlichen Harnsäure-Plasmaspiegel der Männer sind in Süddeutschland innerhalb eines Jahrzehnts um $1,14 \text{ mg/100 ml}$ ($68 \mu\text{mol/l}$) oder um 23,5% angestiegen. Ein ähnlicher Unterschied von $1,10 \text{ mg/100 ml}$ ($65 \mu\text{mol/l}$) ergibt sich bei Vergleich mit den amerikanischen Durchschnittswerten aus den vergleichbaren Jahren 1959/60, wie sie MIKKELSEN et al. (7) veröffentlicht haben. Neuere Zahlen aus den USA fehlen.

Der Unterschied läßt sich nicht mit wesentlichen Abweichungen in der Alters- oder Gewichtsverteilung zwischen 1962 und 1971 erklären, da gerade diese Größen in ihrer Verteilung nicht sehr differieren (Abb. 7).

Wir haben auch geprüft, ob der relativ hohe Anteil ($n = 109$ bzw. 16,4%) an Bundeswehrsoldaten im Kollektiv von 1971 mit anderen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielt. Der durchschnittliche Harnsäure-Plasmaspiegel dieser Gruppe ($6,12 \text{ mg/100 ml}$ bzw. $364 \mu\text{mol/l}$) ist jedoch nicht signifikant vom übrigen Kollektiv ($5,98 \text{ mg/100 ml}$ bzw. $350 \mu\text{mol/l}$) unterschieden.

Die Harnsäure-Plasmaspiegel der Frauen sind in allen drei Kollektiven nur unwesentlich verschieden und zeigen bei geringer Zunahme (+ 7,4%) steigende Tendenz (Abb. 6).

Dies spricht gegen einen methodischen Fehler in unserer Untersuchung, der sich auf das Kollektiv der Frauen in gleicher Weise auswirken müßte wie bei den Männern.

Vergleich mit Ergebnissen nach der FOLIN-Methode

In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Autoren, in Deutschland z. B. von SUSIC und BÄUMER (15), kürzlich auch von HAUG et al. (16), Harnsäure-Serumwerte für vergleichbare (Blutspender, Westfalen, 1969) oder besonders große (10094 ambulante Patienten, Würzburg, 1971) Kollektive mitgeteilt, die mittels einer Modifikation der FOLIN'schen Methode im Autoanalyzer ermittelt worden waren. Die Ergebnisse dieser kolorimetrischen Verfahren für die Harnsäurebestim-

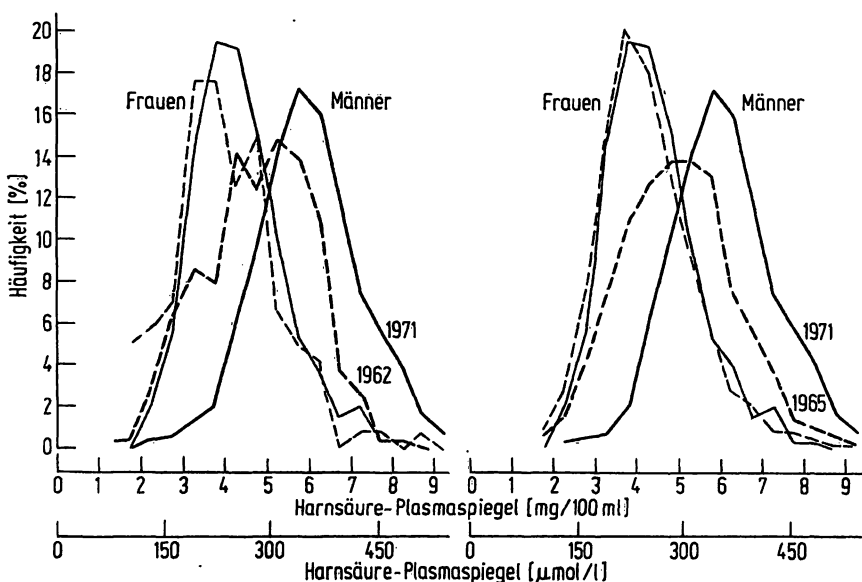


Abb. 6

Vergleich unserer Befunde mit den Ergebnissen von ZÖLLNER 1962 (1) (links) und mit den 1965 veröffentlichten Harnsäurespiegeln von MIKKELSEN et al. (7) aus den Jahren 1959/60 (rechts). Während sich für Frauen weitgehend ähnliche Häufigkeitsverteilungen ergeben, ist die Verteilungskurve der Männer 1971 (kräftig durchgezogene Linie) sowohl gegenüber den Befunden von 1962 (kräftig gestrichelt, links) als auch von MIKKELSEN 1960 (kräftig gestrichelt, rechts) deutlich nach rechts verschoben.

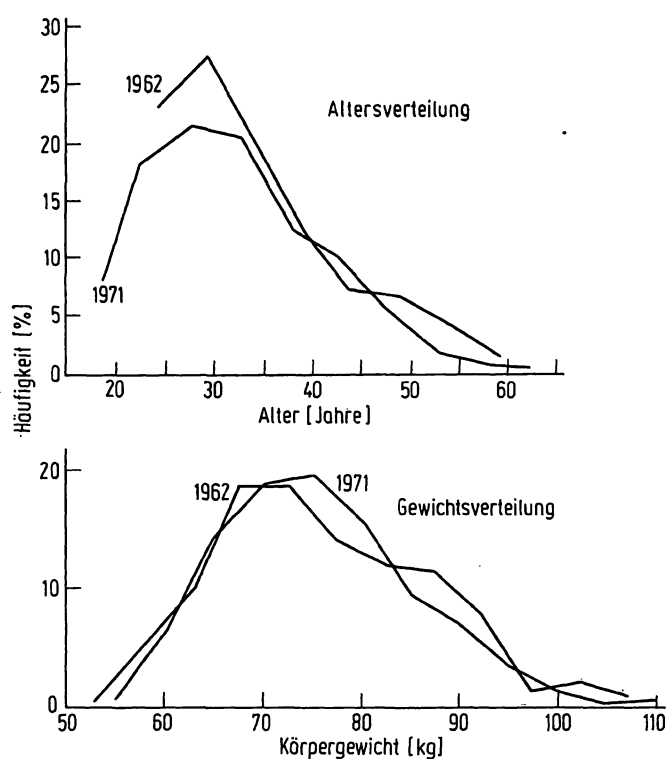


Abb. 7

Altersverteilung (oben) und Gewichtsverteilung (unten) nach relativer Häufigkeit (Prozent) in den Kollektiven von 1962 und 1971

mung liegen nach EGGSTEIN et al. (17) stets niedriger als die enzymatischen Werte; dabei leidet die Genauigkeit darunter, daß im Niederschlag bei der Eiweißfällung wechselnde Mengen an Harnsäure verloren gehen (ZÖLLNER, 18), und die Spezifität ist durch Mitreaktion anderer Substanzen des Vollblutes nicht gewährleistet.

Dies muß berücksichtigt werden, wenn man die sehr ähnlichen Werte aus Westfalen mit einem Mittelwert von 6,1 mg/100 ml für Männer und aus Würzburg mit einem von 6,00 mg/100 ml zum Vergleich heranzieht (vgl. Abb. 8). Es ist möglich, daß die tatsächlichen Werte der ambulanten Patienten in Würzburg höher gelegen haben als die unserer gesunden Spender, ein Unterschied, der durch die andere Bestimmungsmethode ausgeglichen wird. Diese Befunde lassen jedoch ebenfalls erkennen, daß die durchschnittlichen Harnsäurewerte heute höher liegen.

Ursache für den Anstieg der Plasmaharnsäure

Eine wesentliche Ursache für den Anstieg der Werte in den letzten zehn Jahren dürfte in erheblichen Änderungen der Ernährungsgewohnheiten liegen. Bei gleich-

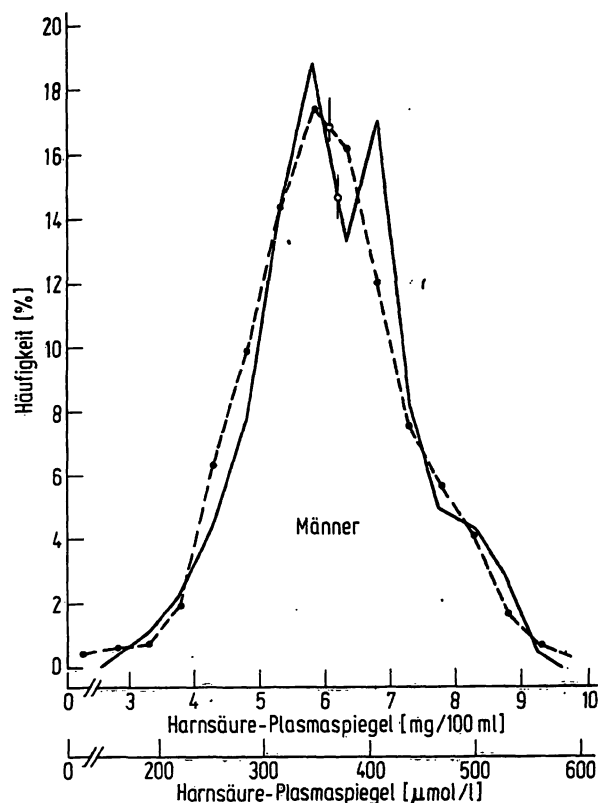


Abb. 8

Vergleich der relativen Häufigkeit von Harnsäure-Plasmaspiegeln bei Männern in Süddeutschland (enzymatische Bestimmung) (diese Arbeit) und in Westfalen (Autoanalyzer-Folin-Methode) (Angaben von SUSIC und BAUMER (15)). Die Kurven stimmen im Mittelwert und im Bereich des positiven Exzesses weitgehend überein

bleibendem Eiweiß-Gesamtverbrauch von rund 80 g pro Kopf und Tag ist nach den Ernährungsberichten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) der Jahre 1969 und 72 (19, 20) der Fleischverzehr von 1960/61 bis 1969/70 um fast 17% gestiegen. Dabei ergeben sich besonders für Schweinefleisch (+ 18%) und für Geflügel (+ 39%) beachtliche Steigerungsraten (Tab. 7). Mit dem erhöhten Fleischverzehr ist eine vermehrte Zufuhr von Nahrungspurinen (Gehalt im Fleisch durchschnittlich 50–60 mg Purin-N/100 g) verbunden. Mit Hilfe der von uns angegebenen Beziehungen zwischen Purinzufuhr und Plasmaharnsäure (Einzelheiten siehe l. c. (2–5)) ließ sich aus dem Anstieg des Fleischverbrauchs um 29 g/Kopf und Tag und damit einer Mehrzufuhr von 16 mg Purin-N täglich (unter Einsetzen der Zahlen für Ribonucleinsäure) ein Anstieg der Harnsäure um 1,26 mg/100 ml (75 µmol/l) vorausberechnen. Ausgehend von der durchschnittlichen Plasmaharnsäure von 1962 war ein Harnsäure-Plasmaspiegel von $4,86 + 1,26 = 6,12$ mg/100 ml (364 µmol/l)

Tab. 7

Durchschnittlicher Fleischverzehr (kg/Kopf/Jahr) in den Jahren 1960/61, 1967/68 und 1969/70 insgesamt, sowie Verzehr von Rindfleisch, Schweinefleisch und Geflügel. Die Anstiege (in Prozent) beziehen sich auf den Verbrauch 1960/61 = 100%. Nach den Ernährungsberichten 1969 und 1972 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)

Jahre	Fleisch		Rindfleisch		Schweinefleisch		Geflügel	
	insgesamt (kg/Kopf/Jahr)	Anstieg (%)	absolut (kg/Kopf/Jahr)	Anstieg (%)	absolut (kg/Kopf/Jahr)	Anstieg (%)	absolut (kg/Kopf/Jahr)	Anstieg (%)
1960/61	63,1	—	18,5	—	31,4	—	5,6	—
1967/68	70,4	11,56	19,9	7,56	35,9	14,33	7,1	26,8
1969/70	73,7	16,80	21,2	14,60	37,0	17,60	7,8	39,3

zu erwarten, der sehr gut mit dem gefundenen von 6,00 mg/100 ml (357 $\mu\text{mol/l}$) übereinstimmt. Dabei dürfte sich dieser exogene Faktor einer erhöhten Zufuhr von Nahrungspurinen auf das Kollektiv der Männer mit seinem höheren Anteil an manifester familiärer Hyperurikämie stärker auswirken als auf die Frauen.

Beziehungen zwischen Plasmaharnsäure und Alter

Bei Männern ließ sich weder 1962 noch 1971 ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Harnsäurespiegel und dem Alter erkennen, wobei wir allerdings in unserem Kollektiv keine sehr alten Männer vertreten haben; nur 28 Männer waren über 50 und nur 4 über 60 Jahre alt (vgl. Tab. 2). Diese Unabhängigkeit vom Alter bei Männern ist vielfach beschrieben worden und geht aus den Ergebnissen des Arbeitskreises von PRAETORIUS (GJORUP et al. (13) u. PRAETORIUS (14)) und der Tecumseh-Studie hervor, ebenso aus den Reihen von Framingham (21) und von SUSIC u. BÄUMER (15).

Die von uns für Frauen festgestellten hohen Werte von durchschnittlich 5,0 mg/100 ml (297 $\mu\text{mol/l}$) im 4. und 5. Lebensjahrzehnt (vgl. Ergebnisse, Altersverteilung u. Tab. 2 sowie Abb. 5) stimmen mit den Daten von MIKKELSEN (7) gut überein, der von 50–54 Jahren 4,85 und von 55–59 Jahren 4,7 mg/100 ml (288 bzw. 280 $\mu\text{mol/l}$) findet.

Hormonelle Faktoren

Die Schwangerschaft mit erhöhter Gestagen-Produktion hat offenbar einen Harnsäure-senkenden Einfluß, da der Mittelwert unserer 25 Graviden auf $3,80 \pm 1,08$ mg/100 ml (226 ± 64 $\mu\text{mol/l}$) erniedrigt war. MIKKELSEN vermutet anhand der Werte von 68 Graviden in der Framinghamstudie ($3,4 \pm 1,39$ mg/100 ml bzw. 202 ± 83 $\mu\text{mol/l}$) ebenfalls einen hypourikämisierenden Effekt der Schwangerschaftshormone, aber auch der Östrogene, da er den Gipfel der Harnsäurewerte in der Gruppe der 50–64jährigen Frauen (4,89 mg/100 ml bzw. 291 $\mu\text{mol/l}$) auf den Einfluß der Menopause mit ihrem Östrogenmangel zurückführt. 33 Frauen in der Menopause in unserem Material zeigten vergleichbar erhöhte Spiegel (4,75 mg/100 ml bzw. 283 $\mu\text{mol/l}$), doch konnten wir diese Erhöhung nur bedingt sichern ($0,10 > p > 0,05$). Das Auftreten höherer Harnsäure-Plasmaspiegel in der Menopause wurde auch von PRAETORIUS (14), GJORUP et al. (13) und POPERT & HEWITT (11) beschrieben. Für eine harnsäuresenkende Wirkung weiblicher Geschlechtshormone spricht der Plasmaharnsäurewert von 121 Frauen unter Ovulationshemmern mit $4,12 \pm 0,98$ mg/100 ml bzw. 245 ± 58 $\mu\text{mol/l}$, der gegenüber allen anderen Frauen vor der Menopause um 0,23 mg/100 ml (14 $\mu\text{mol/l}$) signifikant ($0,05 > p > 0,025$) erniedrigt war.

Einfluß des Körpergewichts

Mit zunehmendem Gewicht und bei Übergewicht finden sich höhere Harnsäure-Plasmaspiegel, jedoch war diese Beziehung in unserem Material nicht signifikant (bei beiden Geschlechtern $p \geq 0,15$). Die positive Beziehung wird von GERTLER (22), DUNN et al. (9) und ACHESON

et al. (23) für amerikanische und z. T. exotische Kollektive beschrieben; KRIZEK (24) hat das Phänomen für übergewichtige Europäer untersucht und findet für Männer einen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,57$), vergleichbar dem unseren ($r = 0,5$), während bei Frauen seine Korrelation wesentlich lockerer ($r = 0,43$) ist als in unserem Material ($r = 0,8$). Es findet seine Erklärung in der durchschnittlich höheren Nahrungs- und damit Purinzufuhr des Übergewichtigen (1).

Beruf, Wohngegend und Blutgruppen

DUNN et al. (9) fanden 1963 unterschiedliche Harnsäure-Plasmaspiegel bei verschiedenen Berufsgruppen und geben für 532 Handwerker Mittelwerte von 4,77 mg/100 ml (284 $\mu\text{mol/l}$), für 339 leitende Angestellte von 5,73 mg/100 ml (341 $\mu\text{mol/l}$) an. Wir konnten erhöhte Harnsäurespiegel bei bestimmten Gruppen der Lebensmittelbranche und bei Berufskraftfahrern (6,97 bzw. 6,45 mg/100 ml (415 bzw. 384 $\mu\text{mol/l}$)) und erniedrigte bei Personen mit leichter Arbeit (5,95 mg/100 ml oder 354 $\mu\text{mol/l}$) statistisch sichern.

Dagegen besteht im Großraum München keine Beziehung der Plasmaharnsäure zur Wohngegend, wie dies POPERT & HEWITT (11) 1962 für Stadt- und Landbewohner beschreiben; vermutlich sind hier die Lebensgewohnheiten heute weitgehend nivelliert.

Bei der Untersuchung der Blutgruppen war, wie in den Befunden von FLATZ (25) 1971 und von ACHESON & FLOREY (23) 1969 ein niedrigerer Wert der Angehörigen der Blutgruppe A gegenüber allen anderen Gruppen zu verzeichnen; dieser Unterschied ließ sich nur für Frauen sichern.

Definitionen der Hyperurikämie

Statistische Festlegungen

Die übliche statistische Abgrenzung des Normalbereichs ist die 95%-Grenze, das heißt der Bereich zwischen der doppelten Standard-Abweichung vom Mittelwert ($\bar{x} \pm 2s$) oder der Abschnitt zwischen den extremen 2,5% auf einer Summen-Prozent-Kurve.

Für die Normgrenze der Harnsäure im Plasma erweist sich die Summen-Kurve als vorteilhafter, da keine strenge Normalverteilung besteht und durch dieses Verfahren — wie ZÖLLNER 1959 an Plasmalipiden zeigte (26) — die weit herausfallenden Einzelwerte sich weniger stark auswirken.

Darüber hinaus ist zu erwägen, ob nicht für die Plasmaharnsäure die extremen 5% der Summenkurve abzutrennen wären, weil dadurch weitgehend die (unbekannt große) Zahl an familiären Hyperurikämikern im Bereich des positiven Exzesses der Verteilungskurve (Abb. 3) eliminiert werden könnte.

Schließlich ist im Kollektiv der Männer noch der Anteil an Gichtikern zu berücksichtigen, der nach den Zahlen von FRAMINGHAM in der von uns untersuchten Altersverteilung mit etwa 2,8% anzusetzen ist.

Je nach der von den genannten Methoden angewandten Abgrenzung ergeben sich für Männer folgende obere Normgrenzwerte:

Mittelwert (\bar{x})	Harnsäure	
	mg/100 ml 6,00	$\mu\text{mol/l}$ 357
Normalbereich ($\bar{x} + 2s$)	8,50	430
extreme 2,5% d. Summenkurve	8,60	511
extreme 5% d. Summenkurve	8,10	482
extreme 5% + 2,8% Gichtiker	7,50	446

Physikalisch-chemische Definition

1946 haben PETERS & VAN SLYKE (27) eine Löslichkeit von Natriumurat im Plasmawasser für den pH-Wert des Plasmas und seine Ionenkonzentration von 6,4 mg/100 ml (381 $\mu\text{mol/l}$) errechnet. Über die Löslichkeit im Plasma selbst ist wenig bekannt. KLINENBERG et al. (28) haben 1963 „übersättigte Lösungen“ von 8,5 mg/100 ml Natriumurat im Plasma in vitro hergestellt. Die Bestimmung der Löslichkeit im Wasser selbst ist jedoch ebenfalls sinnvoll, weil der kritische Wert für die Harnsäureausfällung beim Gichtanfall zwischen der Löslichkeit im Wasser und im Plasma liegen muß; die interstitielle Flüssigkeit ist nämlich eiweißarm und dürfte mit ihrer Löslichkeit für Natriumurat in der Nähe der des Plasmawassers liegen. Dies stimmt mit der klinischen Beobachtung überein, daß Gichtanfälle im allgemeinen nur bei Harnsäurespiegeln über 6,4 mg/100 ml auftreten.

Klinische Abgrenzung der Hyperurikämie

Das von uns untersuchte enthält wie jedes unausgewählte Kollektiv eine unbekannte Zahl von Trägern des Gens der familiären Hyperurikämie (mit ihren klinischen Folgen Gicht und Nephrolithiasis). Könnte man diesen

Personenkreis eliminieren, so würde der Normalbereich wahrscheinlich tiefer liegen (18) und die Zone der Überschneidung zwischen den Werten normaler Personen und denen der Gichtiker würde kleiner werden, während sie sich sonst über den Bereich von 6,00 bis 8,00 mg/100 ml (357–476 $\mu\text{mol/l}$) erstreckt, wie Studien von SEEGMILLER et al. (29) zeigen.

Um in diesem Bereich die Hyperurikämie für klinische Belange abzugrenzen, muß der Zusammenhang zwischen der Höhe der Harnsäureplasmaspiegel und der Häufigkeit von Gichtanfällen betrachtet werden. Unsere eigene klinische Erfahrung zeigt, daß auch unterhalb der oben dargestellten statistischen Grenzwerte Gichtanfälle keineswegs selten zur Beobachtung kommen. Die FRAMINGHAM-Studie gibt für Harnsäurespiegel von 6,00–6,90 mg/100 ml (357–413 $\mu\text{mol/l}$) ein Anfallrisiko von 7,34% und von 7,00–7,90 (416–470 $\mu\text{mol/l}$) eines von 14% an. Nach unserer eigenen klinischen Beobachtung kommen Gichtanfälle bei Harnsäure-Plasmaspiegeln unter 6,5 mg/100 ml (387 $\mu\text{mol/l}$) äußerst selten, nämlich in 2 von 250 Fällen oder in weniger als 1% vor. Die beiden Männer wiesen einen Harnsäurespiegel von 6,3 mg/100 ml bzw. 5,8 mg/100 ml (375 bzw. 345 $\mu\text{mol/l}$) auf (30).

Daher sind nach unserer Ansicht Männer mit „normalen“ Harnsäure-Plasmaspiegeln über 6,5 mg/100 ml (387 $\mu\text{mol/l}$) kontrollbedürftig.

Diese Kontrollen sind bei Patienten mit Harnsäurespiegeln zwischen 7,00 und 8,00 mg/100 ml (417 bis 476 $\mu\text{mol/l}$) besonders sorgfältig durchzuführen, da von ihnen jeder sechste einen Gichtanfall erleiden wird.

Literatur

1. ZÖLLNER, N. (1963), diese Z. 1, 178–182. — 2. GRIEBISCH, A. & ZÖLLNER, N. (1970), Verh. Deut. Ges. Inn. Med. 76, 849–854. — 3. GRIEBISCH, A. & ZÖLLNER, N. (1970), Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 351, 1297. — 4. GRIEBISCH, A. & ZÖLLNER, N. (1971), Verh. Deut. Ges. Inn. Med. 77, 173–178. — 5. ZÖLLNER, N., GRIEBISCH, A. & GRÖBNER, W. (1972), Ernähr. Umschau 3, 79–82. — 6. PRAETORIUS, E. & POULSEN, H. (1953), Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, 273 (Zit. n. 1). — 7. MIKKELSEN, W. M., DODGE, H. J. & VALKENBURG, H. (1965), Amer. J. Med. 39, 242–251. — 8. Documenta GEIGY (1968), Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Geigy, Basel. — 9. DUNN, J. P., BROOKS, G. W., MAUSNER, J., RODMAN, G. P. & COBB, S. (1963), J. Amer. Med. Ass. 185, 431–436. — 10. DECKER, J. L., LANE, J. J. & REYNOLDS, W. E. (1962), Arthritis & Rheumat. 5, 144–155. — 11. POPERT, A. J. & HEWITT, J. V. (1962), Ann. Rheum. Dis. 21, 154–163. — 12. GRAYZEL, A. I., LIDDLE, L. & SEEGMILLER, J. E. (1961), New Engl. J. Med. 265, 763. — 13. GJORUP, S., POULSEN, H. & PRAETORIUS, E. (1955), Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 201–203. — 14. PRAETORIUS, E. (1951), J. Gerontol. 6, 135–137. — 15. SUSIC, D. & BÄUMER, A. (1969), Z. Rheumaforsch. 28, 323 bis 328. — 16. HAUG, H., SPAHN, U., HERMANN, G. & GASTHOF, G. (1972), Med. Welt 23, 1321–1325. — 17. EGGSTEIN, M., ALNER, R., KNÖDEL, W. & KUHLMANN, E. (1965), Automation in der Analytischen Chemie, Technicon Symposium 1965, 591–604. — 18. ZÖLLNER, N. (1960), Erg. Inn. Med. Kinderheilk. 14, 321 bis 389. — 19. Ernährungsbericht 1969 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, (KÜHNAU, H. & WIRTHS, W., Hrsg.) Verlag Franz Jos. Henrich KG, Frankfurt a. M.—Schwanheim. — 20. Ernährungsbericht 1972 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (KÜHNAU, H. & WIRTHS, W., Hrsg.) im Druck. — 21. HALL, A. P., BARRY, P. E., DAWBER, T. R. & McNAMARA, P. M. (1967), Amer. J. Med. 42, 27–37. — 22. GERTLER, M., GARN, S. M. & LEVINE, S. A. (1951), Ann. Intern. Med. 34, 1421–1431. — 23. ACHESON, R. M. & v. FLORY, CH. DU (1969), Lancet II, 391–395. — 24. KRIZEK, V. (1966), Ann. Rheum. Dis. 25, 456–458. — 25. FLATZ, G. (1971), Humangenetik 11, 83–90. — 26. ZÖLLNER, N. (1959), Deut. Med. Wochenschr. 84, 387. — 27. PETERS, J. P. & VAN SLYKE, D. D. (1964), Quantitative Clinical Chemistry, Interpretations, Bd. 1. Williams and Wilkins, Baltimore. — 28. KLINENBERG, J. R., GOLDFINGER, S. E., MILLER, J. & SEEGMILLER, J. E. (1963), Arthritis Rheumat. 6, 779. — 29. SEEGMILLER, J. E., LASTER, L., HOWELL, R. R. (1963), New Engl. J. Med. 268, 712–716. — 30. ZÖLLNER, N. & SCHATTENKIRCHNER, M. (1967), Deut. Med. Wochenschr. 92, 654–660.

Prof. Dr. N. ZÖLLNER

Dr. A. Griebisch

Medizinische Poliklinik der Universität München
8 München 2

Pettenkofer Str. 8a